



<sup>1</sup> Клиника профессора  
Калинченко, Москва

<sup>2</sup> Российский  
университет дружбы  
народов, Москва

# Окислительный стресс и мужское бесплодие – взаимосвязанные пандемии XXI в. Современные фармакотерапевтические возможности патогенетической коррекции нарушений сперматогенеза препаратами L-карнитина/ацетил-L-карнитина

С.Ю. Калинин<sup>1, 2</sup>, И.А. Тюзиков<sup>1</sup>

Адрес для переписки: Игорь Адамович Тюзиков, phoenix-67@list.ru

*Вклад мужского фактора в структуру семейного бесплодия в настоящее время достигает 50%. Однако результаты консервативной терапии мужского бесплодия в большинстве случаев по-прежнему остаются малоудовлетворительными. Часто в рутинной практике врачи выявляют и корректируют конкретные нозологии, за которыми могут стоять нарушения мужской фертильности, но они не учитывают общих универсальных механизмов, приводящих к бесплодию. Таким непосредственным патогенетическим механизмом нарушений сперматогенеза, лежащим в основе практически всех форм мужского бесплодия, независимо от их причины, является окислительный стресс сперматозоидов. Он имеет различные проявления, суть которых, как правило, сводится к формированию митохондриальной дисфункции и фрагментации ДНК сперматозоидов, что негативно влияет на макро- и микроскопические характеристики половых клеток: от их подвижности до оплодотворяющей способности внешне «здоровых» сперматозоидов. К настоящему времени в научной литературе и клинической практике накоплена большая доказательная база, подтверждающая эффективность применения препаратов с антиоксидантным эффектом в комплексной терапии мужского бесплодия. Антиоксидантная терапия повышает частоту естественных зачатий и зачатий в циклах экстракорпорального оплодотворения. Комплекс «L-карнитин/ацетил-L-карнитин» – один из немногих антиоксидантов с доказанным положительным эффектом в отношении окислительного стресса сперматозоидов. Это позволяет рекомендовать данный комплекс в качестве базовой метаболической антиоксидантной терапии любых форм мужского бесплодия, независимо от их причины и методов коррекции.*

**Ключевые слова:** мужское бесплодие, окислительный стресс, митохондриальная дисфункция сперматозоидов, фрагментация ДНК сперматозоидов, фармакотерапия, L-карнитин, ацетил-L-карнитин

## Введение

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения, понятие «здоровый человек» подразумевает, наряду с психическим и социальным здоровьем, репродуктивное. С сожалением приходится констатировать неблагоприятное состояние всех трех указанных параметров в XXI в. Наибольшее опасение вызывают современные негативные тенденции, характеризующие состояние репродуктивной функции. В России сохраняется один из самых высоких показателей семейного бесплодия, достигающий 19–20% (в Европе около 15%). Сложившаяся ситуация может привести к существенному сокращению численности населения страны в ближайшие десятилетия, если не брать в расчет рост населения за счет иммиграции.

Роль мужского бесплодия начала переосмысливаться только сейчас, когда доля «мужского» фактора в структуре семейного бесплодия стала катастрофически расти и достигла 50%. При этом мужское бесплодие неполноценно диагностируется и лечится. Несмотря на множество причин нарушения мужской фертильности, все формы мужского бесплодия имеют общие универсальные клеточно-молекулярные механизмы реализации негативных эффектов этиологических факторов на всех этапах сперматогенеза. В качестве одного из



универсальных патогенетических факторов рассматривается окислительный стресс (ОС). Способность ОС запускать мультифакторную полиорганныю патологию, включая репродуктивные нарушения как у мужчин, так и у женщин, обуславливает медицинскую научно-практическую значимость этой проблемы [1].

### Окислительный стресс: общие патофизиологические механизмы, понятие о физиологическом и патологическом окислительном стрессе

Окислительно-восстановительные реакции (ОВР), или редокс-реакции (от англ. reduction oxidation – восстановление/окисление), – ключевые физиологические процессы, необходимые для жизнедеятельности любого живого организма. Энергия, освобождающаяся в ходе этих реакций, расходуется на поддержание всех параметров гомеостаза и обеспечение нормального функционирования всех структурных элементов клеток и тканей [1]. С химической точки зрения ОВР – это встречно-параллельные химические реакции. Они протекают с изменением степеней окисления атомов (ионов) реагирующих веществ. Изменение реализуется путем перераспределения электронов между атомом-окислителем (акцептором) и атомом-восстановителем (донором). В аэробном организме человека ключевым окислителем выступает кислород, поэтому ОВР составляют суть нормальной физиологии. Физиологический ОС – одно из фундаментальных условий нормального функционирования всех живых аэробных клеток и систем. Около 95% всего потребляемого кислорода в клетке восстанавливается в митохондриях до воды в процессе окислительного фосфорилирования и синтеза АТФ. Остальные 5% в результате различных реакций неизбежно превращаются в активные формы кислорода, или свободные радикалы (СР) [2, 3].

В норме целый ряд биохимических процессов, протекающих в аэробных организмах, сопряжен с естес-

твенным образованием СР. Однако СР, образующиеся в ходе ОВР, существенно различаются прежде всего по функциональной нагрузке. Так, одни (первичные) СР полезны для организма, поскольку участвуют в целом спектре необходимых для нормальной жизнедеятельности физиологических реакций:

- регуляции клеточных процессов (клеточное деление, дыхание) через зависимый от активных форм кислорода сигналинг;
- обеспечении бактерицидного и онкостатического эффектов;
- активации иммунных реакций лейкоцитов;
- оказании противовоспалительного системного и локального ответа и т.д.

Наиболее значимы для организма такие первичные СР, как супероксидный анион-радикал ( $O_2^-$ ), гидроксильный радикал ( $\cdot OH$ ), перекись водорода ( $H_2O_2$ ), синглетный кислород ( $^1O_2$ ), гипохлорная кислота ( $HOCl$ ), оксид азота ( $NO$ ), пероксинитрит ( $ONOO^-$ ) [1–3]. Вторичные СР, в отличие от первичных, не выполняют физиологически полезных функций, напротив, они разрушительно действуют на клеточные структуры, стремясь отнять электроны у «полноценных» молекул, вследствие чего «пострадавшая» молекула сама становится слабым СР (третичным) [1–3].

В норме клетки имеют особую систему защиты (антиоксидантную) от образующихся в процессе жизнедеятельности СР. Антиоксидантная система образована низкомолекулярными антиоксидантами и специализированными антиоксидантными ферментами. К ключевым антиоксидантным ферментам относятся ферменты специализированной ферментной системы, в которую входят супероксид-дисмутаза, каталаза и глутатион-пероксидаза. Они катализируют реакции, в результате которых СР и перекиси превращаются в неактивные соединения. Кроме того, существуют неспециализированные ферментные системы по инактивации свободных радикалов, представ-

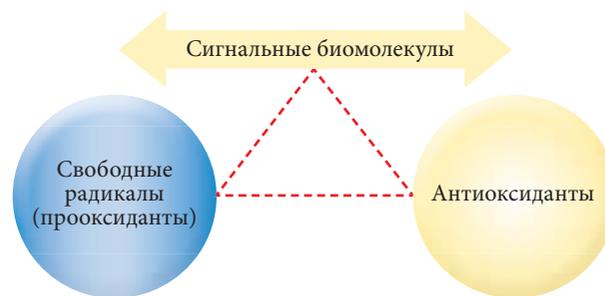


Рис. 1. Золотой треугольник оксидативного баланса в норме [6]

ленные низкомолекулярными антиоксидантами – витаминами А, Е, К, С, D, стероидными гормонами, флавоноидами, полифенолами (витамином Р, коэнзимом  $Q_{10}$ , или убихиноном), тиол-дисульфидной системой на основе глутатиона (в частности, альфа-липоевой кислотой), ароматическими соединениями, мочевой кислотой, таурином, карнозином, ацетил-L-карнитином, ацетилцистеином, хелаторами ионов железа, цинком, селеном и др. [4, 5].

Многочисленные компоненты клеточной антиоксидантной системы, ингибируя избыточность СР, поддерживают ОС на физиологически адекватном уровне. «Физиологичность» сохраняется до тех пор, пока соблюдается принцип золотого треугольника оксидативного баланса. Только динамическое равновесие между уровнем продукции СР, активностью антиоксидантной системы и нормальным функционированием транзиттерных (передающих биологические сигналы) биомолекул может обеспечить биологическую безопасность клетки и всего организма в целом (рис. 1) [6]. При нарушении золотого треугольника оксидативного баланса (гиперпродукции СР и/или недостаточной скорости их инактивации, дефиците/истощении факторов антиоксидантной системы или их сочетания) «физиологический» ОС быстро и незаметно переходит в избыточно выраженный патологический (рис. 2) [7].

Патологический ОС поражает практически все структуры организма, включая ДНК, белки

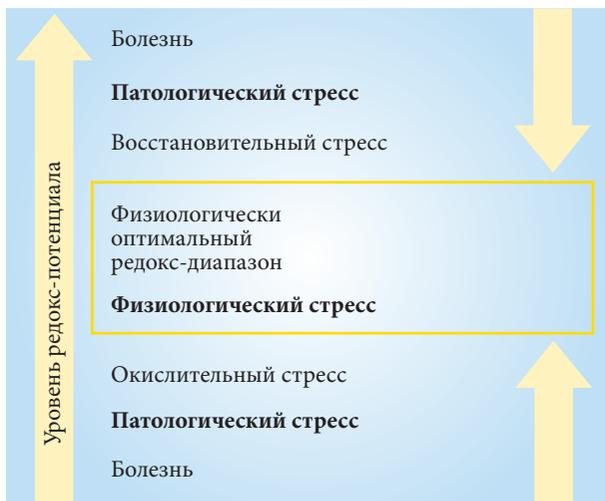


Рис. 2. Модуляция редокс-потенциала биологической среды при физиологическом и патологическом окислительном стрессе [7]

и липиды мембран. На клеточно-тканевом уровне он проявляется различными патологическими процессами:

- нарушением гомеостаза, в частности дисбалансом между про- и противовоспалительными цитокинами (хроническое системное воспаление);
- ишемией (эндотелиальной дисфункцией);
- гипоксией (мембранопатии вследствие активации перекисного окисления липидов мембран клеток);
- апоптозом и некрозом клеток;
- нарушением клеточной рецепции и перцепции (арефлексия и гипорефлексия клетки);
- вегетативно-медиаторной дисфункцией клетки;
- энергетическими и метаболическими нарушениями (митохондриальная дисфункция) и др.

При патологическом ОС в клетке накапливаются кислые продукты деградации (нарушение клеточного редокс-потенциала), что ведет к сдвигу рН биологических жидкостей и цитоплазмы клеток в кислую сторону (закислению, или acidозу). В итоге эти гомеостатические нарушения приводят сначала к функциональной, а при длительной персистенции и/или прогрессировании патологического ОС – и к органической кле-

точно-тканевой патологии. Она предопределяет развитие полиорганных и мультифакторных системных нарушений, включая репродуктивные потери (рис. 3) [8]. Следует заметить, что большинство клеток способны переносить умеренный ОС благодаря тому, что обладают репаративной системой, выявляющей и удаляющей поврежденные окислением молекулы, которые затем заменяются. Кроме того, клетки могут повысить антиоксидантную защиту в ответ на усиление ОС. Однако при патологическом ОС все молекулы живых организмов (липиды, белки, нуклеиновые кислоты и углеводы) становятся потенциальными мишенями окислительного повреждения [9–11]. Независимо от выраженности и природы ОС первый удар чаще всего принимают высокоспециализированные и наиболее энергопотребляющие клетки. Они чувствительны даже к минимальному нарушению процессов митохондриального синтеза энергии вследствие ОС, очень быстро и закономерно приводящему к изменению клеточного метаболизма и энергетического обмена. Такими клетками в организме человека являются нейроны (нервная система), миоциты (мышечная система) и половые клетки (репродуктивная система), а также быстро обновляющиеся клетки крови и кожного покрова [8, 12]. Вот почему даже незначительный патологический ОС способен привести к существенному снижению фертильности у практически здоровых мужчин [13–15].

### Окислительный стресс и сперматогенез в норме и при мужском бесплодии

К основным физиологическим клеточным источникам СР в эякуляте относятся, как ни парадоксально, сами сперматозоиды, которые с самых ранних этапов сперматогенеза способны вырабатывать небольшие количества активных форм кислорода, представляющих собой не что иное как СР [16]. Эти активные молекулы вовлечены в процессы конденсации хроматина ДНК сперматозоидов и регулируют

количество зародышевых клеток путем индукции апоптоза или пролиферации материнских сперматогенных клеток – сперматогоний [17]. В зрелом эякуляте активные формы кислорода, или СР, играют важную роль в обеспечении акросомальной реакции, стабильности митохондриальной ДНК и подвижности сперматозоидов. Они также могут функционировать как сигнальные молекулы (вторичные посредники клеточной сигнализации). Известно несколько механизмов образования СР в нормальном эякуляте. Первый связан с присутствием ферментативного комплекса с участием НАДФ-оксидазы в наружной клеточной мембране сперматозоида, второй – с работой расположенных в хвостовой части сперматозоида митохондрий, которые пропускают электроны из дыхательной цепи с участием НАД-оксидоредуктазы (диафоразы). Последняя тесно связана с ксантиноксидазой, которая имеется как в сперматозоидах, так и в семенной плазме и также способна индуцировать синтез небольшого количества спермальных СР [18]. Клетки эякулята с нарушенной морфологией, преимущественно с цитоплазматическими аномалиями, указывающими на их незрелость и сниженный потенциал рождаемости, производят больше СР, чем сперматозоиды с нормальной морфологической структурой [19, 20]. Существует также разница между количеством СР, продуцируемых сперматозоидами на разных стадиях созревания [21].

Еще один источник СР в эякуляте – лейкоциты, которые в физиологических условиях производят их до 1000 раз больше, чем сперматозоиды. Такой высокий уровень продукции СР необходим для защиты клеток от инфекций и воспаления. Активированные лейкоциты инфильтрируют пораженный орган, выделяя большие количества СР, что ведет к ограничению и ликвидации большинства инфекционных агентов [22]. Повышенное количество лейкоцитов (лейкоцитоспермия) на фоне доказанного наличия инфекционных агентов в эякуляте



(бактериоспермии) достоверно ассоциируется с ухудшением оплодотворяющей способности эякулята, в частности при хронических инфекционных простатитах [23].

Однако лейкоцитоспермия может быть также результатом воздействия факторов неинфекционной природы, например длительного сексуального воздержания или «компрессионной» патологии органа-целе, пахово-мошоночные грыжи). В таких случаях при микробиологических исследованиях эякулята инфекционный агент чаще всего не культивируется [24–27].

В спермоплазме существует спермальная антиоксидантная система защиты. Она состоит как из ферментных, так и неферментных факторов и низкомолекулярных соединений с антиоксидантным потенциалом и обеспечивает сохранение оптимального оксидативного баланса эякулята. Главный компонент спермальной антиоксидантной системы называется «ферментативной триадой», так как состоит из трех ключевых ферментов-антиоксидантов: супероксиддисмутазы (СОД), каталазы и глутатион-пероксидазы [13].

СОД – металл-содержащие ферменты, катализирующие дисмутацию реакции супероксидного аниона и присутствующие как внутри клетки, так и вне ее. Две внутриклеточные формы СОД первого типа содержат медь и цинк (Cu-СОД и Zn-СОД) и локализируются в основном в цитоплазме сперматозоидов. Внутриклеточная форма СОД второго типа содержит марганец (Mn-СОД) и локализуется преимущественно в активных центрах митохондрий сперматозоидов. Формы СОД третьего типа (внеклеточные) могут находиться как в свободном виде, так и в связанном с полисахаридами состоянии. По структуре СОД третьего типа похожа на СОД второго типа, но вместо марганца содержит в активном центре медь и цинк [28]. Высокая антиоксидантная активность спермоплазмы в норме на 75% обеспечивается СОД первого типа и на 25% – СОД третьего типа,

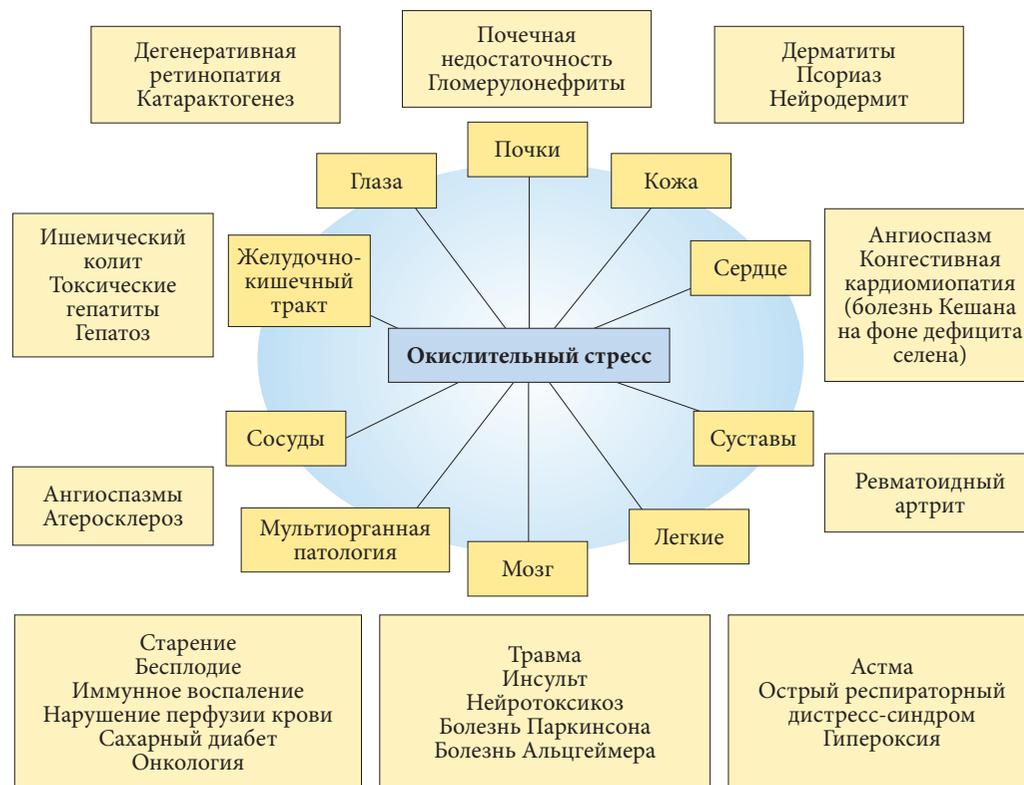


Рис. 3. Полиорганная мультифакторная патология, индуцируемая патологическим ОС [8]

которые скорее всего синтезируются в предстательной железе [29]. Каталаза эякулята катализирует разложение пероксида водорода на молекулярный кислород и воду. Характерная особенность структуры каталазы – наличие системы гема с центрально расположенным атомом железа. Высокая активность каталазы была выявлена в пероксисомах, митохондриях, эндоплазматическом ретикулуме и цитозоле многих типов клеток и тканей, включая семенную плазму, в которой ее источником является секрет предстательной железы [30].

Третий специализированный фермент – глутатион-пероксидаза катализирует процессы превращения перекиси водорода и органических пероксидов, включая пероксиды фосфолипидов [28]. В активном центре глутатион-пероксидазы располагается селен в форме селеноцистеина. Фермент экспрессируется преимущественно в митохондриальной матрице сперматозоидов, хотя существует

и его ядерная форма, защищающая ДНК сперматозоидов от ОС [31]. По имеющимся данным, источником глутатион-пероксидазы в спермоплазме, как и других антиоксидантных специализированных ферментов, является предстательная железа [32].

Кроме того, в спермоплазме в норме присутствуют неспециализированные ферменты-антиоксиданты, которые взаимодействуют со специализированной «ферментной триадой» эякулята и без которых полноценная работа спермальной антиоксидантной системы в целом невозможна: глутатион, пантотеновая кислота, коэнзим  $Q_{10}$ , L-карнитин, витамины А, Е, С и В, минералы (цинк, селен, хром, медь) [14, 33–35].

Таким образом, сперматогенез даже у здорового мужчины неизбежно сопровождается образованием физиологически минимального количества СР, необходимых для адекватного протекания всех этапов образования и созревания половых клеток. Контроль за «фи-

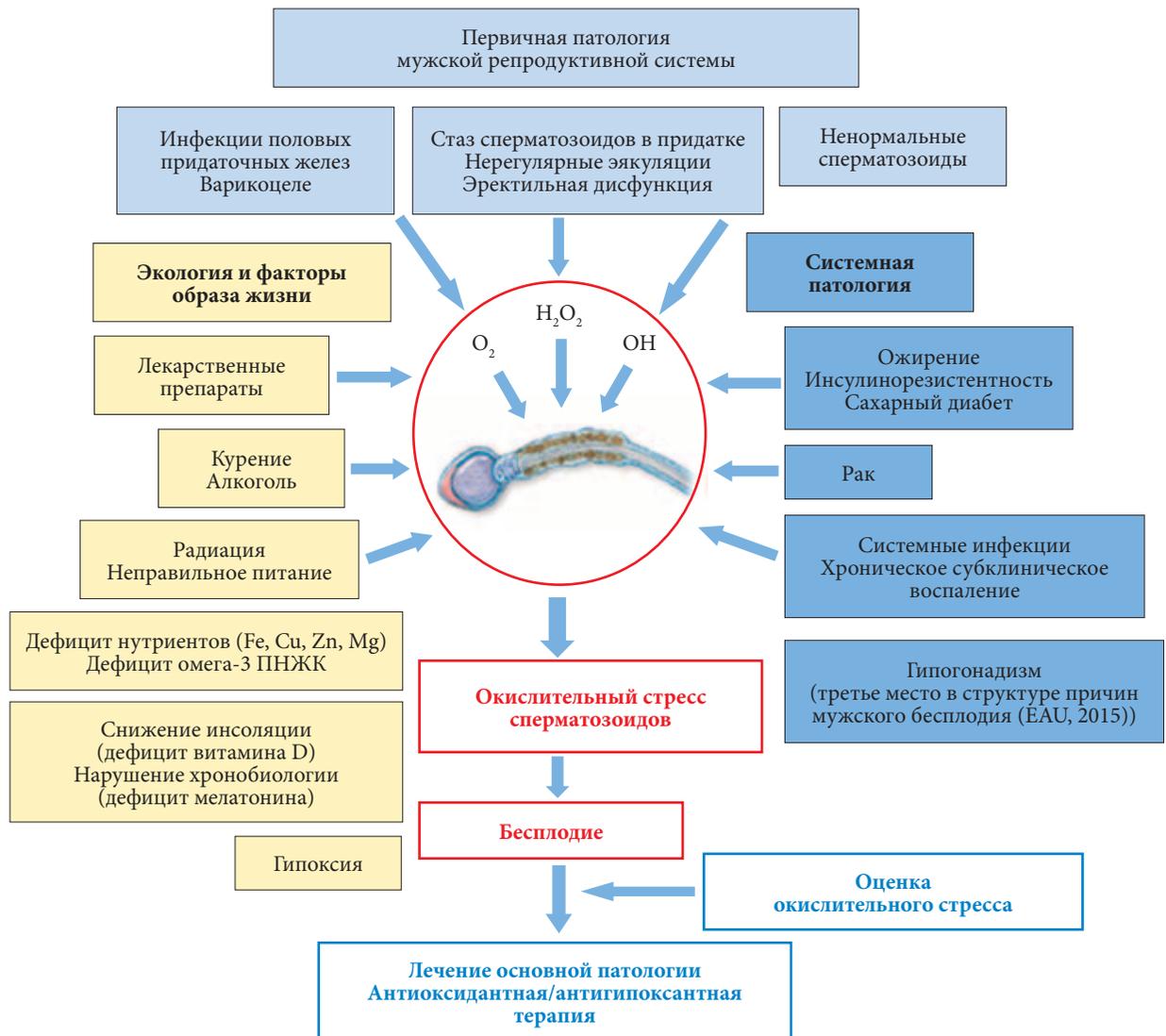


Рис. 4. Этиологические факторы спермального окислительного стресса [33]

зиологичностью» спермального ОС осуществляет соответствующая спермальная антиоксидантная система, которая одновременно обеспечивает оптимальный уровень защиты от любой избыточной продукции или чрезмерной активности образующихся в эякуляте СР. Функциональная недостаточность любого из компонентов спермальной антиоксидантной системы может вызвать снижение общей антиоксидантной способности эякулята. Даже при физиологическом уровне образования СР это знаменует развитие уже патологического спермального ОС – универсального патогене-

нетического механизма мужского бесплодия независимо от его причины (рис. 4) [33].

В настоящее время известны многие клеточно-молекулярные механизмы, посредством которых патологический ОС негативно влияет на все этапы сперматогенеза, от активации сперматогоний до окончательного созревания спермиев, существенно снижая мужскую фертильность (рис. 5) [36, 37].

Несмотря на такое многообразие вариантов стресс-индуцированных клеточных нарушений, наиболее критические патологические изменения, обусловленные негативным воздействием патологического ОС

на половые клетки и достоверно снижающие оплодотворяющую способность эякулята, происходят в мембранах сперматозоидов (мембранопатия), митохондриях (митохондриальная дисфункция и мутации митохондриальной ДНК) и генетическом аппарате сперматозоидов (мутации и фрагментация ядерной ДНК) [38–45].

### Современные возможности патогенетической коррекции патологического окислительного стресса при мужском бесплодии

В настоящее время ни у кого не вызывает сомнений необходимость проведения базовой метаболи-

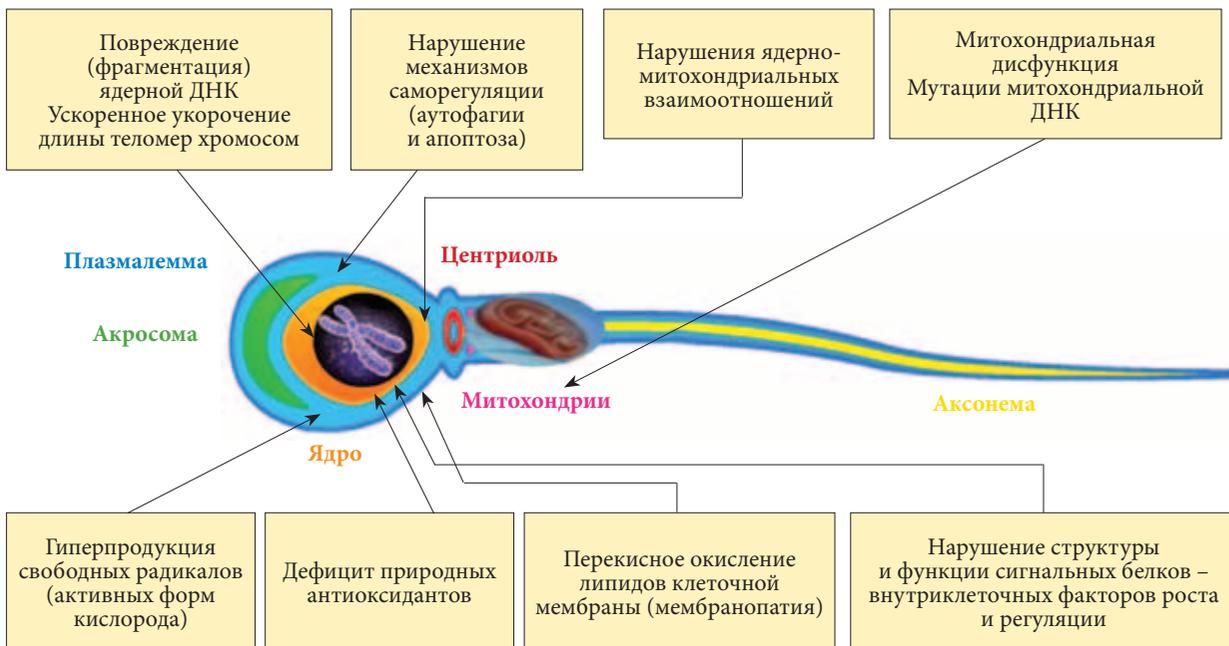


Рис. 5. Основные клеточно-молекулярные механизмы патологического окислительного стресса сперматозоидов

ческой антиоксидантной терапии мужского бесплодия независимо от непосредственной его причины (урологической, эндокринологической, иммуновоспалительной или при их сочетании), а тем более при неуточненных (идиопатических) формах. Кроме того, само по себе понятие «идиопатическое мужское бесплодие» вовсе не означает отсутствия у мужчины явных или скрытых гормонально-метаболических причин нарушения репродуктивной функции, роль которых явно недооценивается. К этим причинам относятся все случаи «необъяснимой» с точки зрения уролога-андролога патоспермии у молодых мужчин с ожирением, инсулинорезистентностью, сахарным диабетом, метаболическим синдромом, дефицитом витамина D, гипогонадизмом, нарушениями сна (дефицит мелатонина) и другими гормонально-метаболическими системными нарушениями. Указанные нарушения могут индуцировать системный и локальный (спермальный) ОС и обуславливать его неизбежное прогрессирование при отсутствии своевременной диагностики и максимально ранней патогенетической коррекции.

При подозрении на якобы идиопатическое бесплодие важно рассматривать метаболизм и гомеостаз системно, а не разделять организм на половую систему и «экстрагенитальную» патологию [46–51]. Согласно последним публикациям и метаанализам применение препаратов с антиоксидантным эффектом в качестве эмпирической терапии мужского бесплодия и в рамках подготовки к протоколу экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) обоснованно и повышает вероятность достижения беременности и рождения ребенка в паре [52–55]. В таблице приведены только те лекарственные и биологически активные вещества, положительный эффект которых уже доказан и которые рекомендуются к применению в качестве эмпирической терапии бесплодия и подготовки мужчины к протоколу ЭКО [56–85].

#### **L-карнитин/ацетил-L-карнитин: физиологическая роль в клеточном метаболизме**

L-карнитин, или 3-аминоасляная кислота, – природное соединение, а также поливитаминное вещество, необходимое для нормально-го метаболизма практически всех

клеток организма. L-карнитин активно участвует в клеточном метаболизме жирных кислот, будучи уникальным переносчиком длинноцепочечных жирных кислот из клеточного цитозоля через мембрану митохондрий в крипты их матрикса, где происходит их дальнейший метаболизм, направленный на синтез энергии (АТФ). Основные этапы синтеза АТФ в митохондриях: мобилизация ацетил-КоА (карнитиновый цикл), цикл трикарбоновых кислот (цикл Кребса) и перенос электронов в окислительное фосфорилирование (дыхательная цепь). Карнитиновый цикл – начальный важнейший этап энергетического метаболизма клетки. Именно L-карнитин транспортирует необходимые для дальнейшего «сгорания» в цикле Кребса жирные кислоты в матрикс митохондрий, где активно взаимодействует с ацетил-КоА. В результате происходит ацетилирование L-карнитина (ацетил-L-карнитин) и образуется КоА – важнейший ко-фермент цикла Кребса. При этом в митохондриях должно обязательно сохраняться динамическое метаболическое равновесие в системе «ацетил-КоА + L-карнитин  $\rightleftharpoons$

андрология



ацетил-L-карнитин + КоА». Эта система – одна из основных ацетильных буферных систем клетки, поддерживающих регенерацию митохондрий [86].

Самые высокие концентрации L-карнитина в мужской репродуктивной системе обнаружены в придатках яичек (в 2000 раз выше его концентрации в цельной крови) [87–89]. Высокий уровень жирных кислот в придатках яичек – результат активного секреторного процесса. В исследованиях показана положительная связь между начальным движением сперматозоидов, повышенным уровнем жирных кислот в придатках яичек и ацетил-L-карнитином в эякуляте [90–93]. Таким образом, от нормального уровня L-карнитина и образующегося из него ацетил-L-карнитина существенно зависит энергетический клеточный обмен. При этом только около 30% L-карнитина в организме имеет эндогенное происхождение, а 70% поступает с пищей. Именно алиментарный дефицит L-карнитина во многом предопределяет возможность развития нарушений клеточного энергетического обмена в любом возрасте и практически при любом заболевании, включая бесплодие [94].

### **Влияние препаратов L-карнитина/ацетил-L-карнитина на макрохарактеристики сперматозоидов**

Результаты многочисленных экспериментальных исследований, подтвержденные большим клиническим опытом, свидетельствуют о высокой эффективности применения L-карнитина/ацетил-L-карнитина в консервативной терапии мужского бесплодия, включая идиопатическую патозооспермию. Данная комбинация достоверно приводит к увеличению общего количества сперматозоидов и морфологически нормальных сперматозоидов в эякуляте, повышению их общей и прогрессивной подвижности (за счет улучшения митохондриального синтеза энергии, необходимой для активной

кинетики), а также способствует повышению «выживаемости» половых клеток [95].

В ряде двойных слепых контролируемых клинических исследований выявлена достоверная положительная связь между уровнями L-карнитина, ацетил-L-карнитина и подвижностью сперматозоидов у бесплодных мужчин. При этом связь была выраженнее у мужчин с более низкой исходной подвижностью сперматозоидов [60, 96].

G. Balercia и соавт. (2005) оценили влияние L-карнитина, ацетил-L-карнитина и их комбинации на кинетику сперматозоидов и общую способность поглощения свободных радикалов кислорода. В рандомизированном двойном слепом контролируемом исследовании приняли участие 60 мужчин с идиопатической астенотератозоспермией. Результаты шестимесячной терапии показали высокую эффективность препаратов L-карнитина и ацетил-L-карнитина. Во время терапии в парах, где мужчины принимали L-карнитин, было зарегистрировано девять беременностей и еще пять беременностей в парах, где мужчины получали комбинированную терапию L-карнитином и ацетил-L-карнитином [97].

A. Garolla и соавт. (2005) изучали эффективность L-карнитина у 30 мужчин с астенотератоспермией в рамках двойного слепого исследования. Пациенты получали плацебо в течение трех месяцев, а затем L-карнитин в суточной дозе 2 г ежедневно в течение трех месяцев. Было отмечено улучшение подвижности сперматозоидов в группе мужчин с нормальным уровнем глутатион-пероксидазной активности [98].

Позитивные результаты применения комплекса L-карнитина и ацетил-L-карнитина в лечении бесплодия у мужчин были получены в ряде недавно проведенных крупных российских клинических исследований [99–102].

V.B. Михайличенко и соавт. (2014) достоверно установили, что через три месяца применения комплекса L-карнитина и ацетил-L-кар-

нитина (Спермактин®) доля сперматозоидов с поступательным движением (A+B) и доля морфологически нормальных форм сперматозоидов увеличились более чем в два раза, концентрация сперматозоидов в эякуляте выросла в 2,3 раза [101].

И.В. Виноградов и соавт. (2014) оценивали изменения в морфологии сперматозоидов после трехмесячного применения комплекса ацетил-L-карнитина и L-карнитина фумарата в комбинированной терапии с другими препаратами. Положительная динамика наблюдалась у 53,2% пациентов, значимых изменений не произошло у 44,3% пациентов, отрицательная динамика зафиксирована у 1,5% больных. Корреляционный анализ не выявил достоверной связи изменения морфологии сперматозоидов с остальными показателями спермограммы. Анализ по сопоставлению изменений доли морфологически нормальных форм сперматозоидов с числом беременностей у партнерш пациентов показал, что все беременности наступали при минимальном значении морфологии сперматозоидов в 8% [102].

По данным другого исследования, кратковременное применение L-карнитина может положительно повлиять на количество сперматозоидов и привести к успешной беременности при процедуре интрацитоплазматической инъекции сперматозоида в яйцеклетку [103]. Таким образом, позитивные эффекты L-карнитина/ацетил-L-карнитина в отношении кинематических и макроморфологических характеристик сперматозоидов установлены достаточно давно и хорошо изучены в исследованиях, выполненных на высоком доказательном уровне [59, 104, 105].

### **Влияние препаратов L-карнитина/ацетил-L-карнитина на микрохарактеристики (фрагментацию ДНК) сперматозоидов**

В последние годы были проведены клинико-экспериментальные исследования, в которых среди



прочих рутинных стандартных параметров эякулята (концентрация, подвижность и макроморфология) целенаправленно изучался спермальный ОС. В частности, оценивались частота и степень выраженности фрагментации ДНК сперматозоидов с помощью соответствующих тест-систем (TUNEL-теста). Оказалось, что кроме уже известного эффекта – улучшения энергетического обмена в сперматозоидах (ликвидация спермальной митохондриальной дисфункции), L-карнитин/ацетил-L-карнитин дополнительно нивелировал влияние патологического спермального ОС, повышая устойчивость генетического аппарата (ДНК) сперматозоидов. Это проявлялось снижением частоты и степени выраженности фрагментации ДНК. Так, по экспериментальным данным, L-карнитин при добавлении в охлажденный эякулят животных более существенно (на 15,6%) снижал выраженность повреждений ДНК окислительной природы (фрагментацию) по сравнению с пируватом (на 9,0% соответственно). Это позволяет рассматривать L-карнитин как потенциальный эффективный спермальный консервант [106]. В экспериментах также показана высокая эффективность L-карнитина в защите от воздействия акриламида – синтетического материала, который широко применяется и обладает определенными мутагенными эффектами [107]. Эксперименты с эякулятом самцов крыс свидетельствуют о том, что предварительное применение L-карнитина достоверно повышает устойчивость сперматозоидов к воздействию различных лекарственных тестикулярных токсинов, в частности онкологических препаратов. Этот факт крайне важен для решения актуальной проблемы сохранения фертильности у мужчин с онкологической патологией, поскольку прием химиопрепаратов в виде монотерапии или как компонента комбинированной терапии неизбежно сопровождается репродуктивными потерями, нередко необратимы-

ми. Так, R.E. Cabral и соавт. (2014) в экспериментальной работе показали достаточно высокий протективный эффект L-карнитина в отношении часто применяемого в клинической практике мощного цитостатика доксорубина. Через 64 дня эксперимента частота фрагментации ДНК сперматозоидов, оцененной по TUNEL-тесту, оказалась достоверно ниже у крыс, леченных L-карнитином/доксорубицином, по сравнению с крысами, получавшими только доксорубин [108]. Добавление к криоконсервирующей среде L-карнитина в дозе 1–2 г приводило к значительному улучшению параметров человеческого эякулята после оттаивания по сравнению с образцами контрольной группы. В основной группе были лучше показатели общей и прогрессивной подвижности сперматозоидов, а также их жизнеспособности [109–111]. В другом исследовании добавление L-карнитина до процесса криоконсервации существенно снизило степень криоповреждений сперматозоидов как в астенозооспермических, так и в нормозоспермических образцах спермы, при этом защитный эффект был выраженнее именно при астенозооспермии [112]. Было показано, что дополнительное назначение поливитаминных препаратов, содержащих L-карнитин, в течение трех месяцев после оперативного лечения варикоцеле первой степени позволяло уменьшить частоту фрагментации ДНК на 22,1–34,3% и улучшить подвижность сперматозоидов в среднем на 31,3% на фоне увеличения общего количества сперматозоидов [113–115]. Каковы возможные механизмы защитного эффекта L-карнитина/ацетил-L-карнитина в отношении ДНК сперматозоидов? Одним из них может быть установленная способность L-карнитина/ацетил-L-карнитина существенно снижать уровень провоспалительных цитокинов и продуктов перекисного окисления липидов, в частности малондиальдегида,

в спермоплазме. В результате достоверно снижается степень выраженности цитокинового воспаления и частота фрагментации ДНК сперматозоидов, увеличивается концентрация природных антиоксидантов (в частности, оксида азота NO) [116]. Другим потенциальным ДНК-протективным механизмом может быть способность L-карнитина/ацетил-L-карнитина обеспечивать первичную антиоксидантную защиту сперматозоидов, нивелируя негативные эффекты ОС в клеточном эндоплазматическом ретикулуме за счет снижения концентрации свободных жирных кислот и избыточного клеточного ацетил-коэнзима А [117, 118].

### Препараты L-карнитина и ацетил-L-карнитина в рутинной российской практике

Вот уже почти 20 лет в России широко применяется оригинальный комплекс, состоящий из комбинации L-карнитина фумарата и ацетил-L-карнитина, обогащенной фруктозой и лимонной кислотой (Спермактин®). Комплекс оказывает метаболическое действие, стимулирующее сперматогенез, повышает концентрацию и общее количество сперматозоидов, улучшает их подвижность и морфологию (форму, строение и другие показатели).

L-карнитина фумарат и ацетил-L-карнитин обеспечивают нормальное созревание и увеличивают подвижность сперматозоидов. При этом L-карнитина фумарат лучше, чем L-карнитин, проникает через мембраны в матрикс митохондрий, будучи связанным с жирными кислотами. Поэтому L-карнитина фумарат интенсифицирует обменные процессы (включая энергетические) в мужских половых клетках, обеспечивает полноценное созревание сперматозоидов, стабилизируя их клеточные мембраны, снижает частоту фрагментации ДНК сперматозоидов.

Фруктоза – основной источник энергии для сперматозоидов, оказывает потенцирующее влияние на фертильные (оплодотворяющие)

андрология



свойства эякулята. Лимонная кислота способствует разжижению семенной жидкости и активации гиалуронидазы – фермента, обеспечивающего проникновение сперматозоида в яйцеклетку [119].

Спермактин® прошел целый ряд доказательных клинико-лабораторных испытаний в России, поэтому рекомендован Лигой специалистов мужской репродукции для коррекции всех форм нарушений сперматогенеза и подготовки мужчин к протоколу ЭКО.

Совсем недавно в России стала доступна новая форма комплекса – Спермактин Форте®. В ней традиционный состав усилен еще одним мощным антиоксидантом – антигипоксантом с доказанным метаболическим эффектом (в том числе при мужском бесплодии) – альфа-липоевой кислотой (100 мг на саше) [120–123]. Это позволило оптимизировать и усилить антиоксидантные свойства комплекса, который, как и Спермактин®, имеет следующие официальные показания к применению:

- подготовка мужчин к зачатию;
- снижение подвижности и оплодотворяющей способности сперматозоидов;
- олигоастенозооспермия III–IV стадии;
- подготовка к проведению вспомогательных репродуктивных технологий (ЭКО, интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида в яйцеклетку и др.);
- улучшение показателей эякулята при донорстве и криоконсервации;

- снижение фертильности, вызванное ОС.

### Заключение

В настоящее время получены убедительные доказательства существенного негативного вклада ОС в патогенез практически всех заболеваний современного человека, а также установлены многие молекулярно-клеточные механизмы ОС. «Если энергетический баланс организма ниже среднего, организм не может сопротивляться болезненным агрессиям и безнадежно заболевает. Медицина калечащая должна уступить место медицине, старающейся повысить энергетический баланс», – так пророчески писал еще в 1963 г. в книге «Тайная мудрость человеческого организма» великий русский врач и философ А.С. Залманов.

Сегодня, пожалуй, никому не надо доказывать, что ОС – это универсальный механизм патогенеза всех возраст-ассоциированных заболеваний, при этом выраженность ОС усиливается с возрастом. Самыми первыми патофизиологическими мишенями любого ОС становятся высокоспециализированные и потому наиболее энергопотребляющие клетки организма, к которым относятся в том числе половые клетки (сперматозоиды у мужчин и яйцеклетки у женщин). Вот почему ОС сегодня – неизбежный атрибут бесплодия и его универсальный патогенетический механизм независимо от первопричины нарушения фертильности. ОС априори существует в организме

мужчины (физиологический ОС), однако при бесплодии ОС приобретает патологический характер. Патологический ОС существенно ухудшает результаты любой профильной терапии мужского бесплодия, если пациенту одновременно не назначается метаболическая антиоксидантная терапия, способная эффективно нивелировать системные и локальные (тестикулярные) механизмы ОС.

В настоящее время на фармацевтическом рынке России имеется единственный комплекс с доказанным антиоксидантным действием – Спермактин Форте®. Его усиленная формула позволяет осуществлять эффективное фармакологическое сопровождение любых вариантов лечения мужского бесплодия независимо от их причины. Спермактин Форте® как базовый метаболический антиоксидантный компонент комплексной терапии любых форм мужского бесплодия обладает высокой эффективностью и безопасностью и позволяет реализовать главный принцип медицины «лечить больного, а не болезнь». Очевидно, что более широко применение Спермактина Форте® в рутинной клинической практике позволит действительно осуществить прорыв в консервативной терапии любых форм мужской репродукции, в том числе идиопатического мужского бесплодия, высокая частота которого в России, достигающая 60–70%, не может не вызывать опасения. 🌐

### Литература

1. *Меньщикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К. и др.* Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты. М.: Фирма «Слово», 2006.
2. *Rahal A., Kumar A., Singh V. et al.* Oxidative stress, prooxidants, and antioxidants: the interplay // *Biomed. Res. Int.* 2014. Vol. 2014. ID 761264.
3. *Bartz R.R., Piantadosi C.A.* Clinical review: oxygen as a signaling molecule // *Crit. Care.* 2010. Vol. 14. № 5. ID 234.
4. *Костюк В.А., Потапович А.И.* Биорадикалы и биоантиоксиданты. Минск: БГУ, 2004.
5. *Jones D.P.* Radical-free biology of oxidative stress // *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* 2008. Vol. 295. № 4. P. C849–868.
6. *Carmeli E., Coleman R., Reznick A.Z.* The biochemistry of aging muscle // *Exp. Gerontol.* 2002. Vol. 37. № 4. P. 477–489.
7. *Baird A.H., Bhagooli R., Ralph P.J., Takahashi S.* Coral bleaching: the role of the host // *Trends Ecol. Evol.* 2009. Vol. 24. № 1. P. 16–20.
8. *Калинченко С.Ю., Ворслов Л.О., Тюзиков И.А. и др.* Окислительный стресс как причина системного старения. Роль препаратов альфа-липоевой кислоты (Эспа-Липон) в лечении и профилактике возраст-ассоциированных заболеваний // *Фарматека.* 2014. № 6. С. 45–56.
9. *Dinarello C.A.* Proinflammatory cytokines // *Chest.* 2000. Vol. 118. № 2. P. 503–508.
10. *Sastre J., Pallardó F.V., Garcia de la Asuncion J., Viña J.* Mitochondria, oxidative stress and aging // *Free Radic. Res.* 2000. Vol. 32. № 3. P. 189–198.

# Спермактин® форте

- Эффективная терапия всех форм патоспермии
- Полноценная подготовка пациентов к ЭКО-ИКСИ
- Доказанная эффективность

α-Липоевая кислота  
Ацетил-L-карнитин  
L-карнитин



Сделано в США





11. Weinert B.T., Timiras P.S. Invited review: theories of aging // J. Appl. Physiol. 2003. Vol. 95. № 4. P. 1706–1716.
12. Ворслов Л.О., Калинин С.Ю., Тадыева И.В. «Квартет здоровья» против «смертельного квартета». Часть первая: метаболическая невропатия, легко диагностировать, трудно лечить // Эффективная фармакотерапия. Урология. 2013. № 1. С. 32–37.
13. Walczak-Jedrzejowska R., Wolski J.K., Slowikowska-Hilczler J. The role of oxidative stress and antioxidants in male fertility // Cent. European J. Urol. 2013. Vol. 66. № 1. P. 60–67.
14. Agarwal A., Roychoudhury S., Bjugstad K.B., Cho C.L. Oxidation-reduction potential of semen: what is its role in the treatment of male infertility? // Ther. Adv. Urol. 2016. Vol. 8. № 5. P. 302–318.
15. Ko E.Y., Sabanegh E.S., Agarwal A. Male infertility testing: reactive oxygen species and antioxidant capacity // Fertil. Steril. 2014. Vol. 102. № 6. P. 1518–1527.
16. Fisher H.M., Aitken R.J. Comparative analysis of the ability of precursor germ cells and epididymal spermatozoa to generate reactive oxygen metabolites // J. Exp. Zool. 1997. Vol. 277. № 5. P. 390–400.
17. Aitken R.J. The Amoroso Lecture. The human spermatozoon – a cell in crisis? // J. Reprod. Fertil. 1999. Vol. 115. № 1. P. 1–7.
18. Fraczek M., Kurpisz M. The redox system in human semen and peroxidative damage of spermatozoa // Postepy Hig. Med. Dosw. (Online). 2005. Vol. 59. P. 523–534.
19. Gomez E., Buckingham D.W., Brindle J. et al. Development of an image analysis system to monitor the retention of residual cytoplasm by human spermatozoa: correlation with biochemical markers of the cytoplasmic space, oxidative stress, and sperm function // J. Androl. 1996. Vol. 17. № 3. P. 276–287.
20. Aziz N., Saleh R.A., Sharma R.K. et al. Novel association between sperm reactive oxygen species production, sperm morphological defects, and the sperm deformity index // Fertil. Steril. 2004. Vol. 81. № 2. P. 349–354.
21. Henkel R., Schill W.B. Sperm separation in patients with urogenital infections // Androl. 1998. Vol. 30. Suppl. 1. P. 91–97.
22. Plante M., de Lamirande E., Gagnon C. Reactive oxygen species released by activated neutrophils, but not by deficient spermatozoa, are sufficient to affect normal sperm motility // Fertil. Steril. 1994. Vol. 62. № 2. P. 387–393.
23. Shang Y., Liu C., Cui D. et al. The effect of chronic bacterial prostatitis on semen quality in adult men: a meta-analysis of case-control studies // Sci. Rep. 2014. Vol. 4. ID 7233.
24. De Celis R., Pedron-Nuevo N., Feria-Velasco A. Toxicology of male reproduction in animals and humans // Arch. Androl. 1996. Vol. 37. № 3. P. 201–218.
25. Agarwal A., Sharma R.K., Desai N.R. et al. Role of oxidative stress in pathogenesis of varicocele and infertility // Urology. 2009. Vol. 73. № 3. P. 461–469.
26. Tiseo B.C., Esteves S.C., Cocuzza M.S. Summary evidence on the effects of varicocele treatment to improve natural fertility in subfertile men // Asian J. Androl. 2016. Vol. 18. № 2. P. 239–245.
27. Baazeem A., Belzile E., Ciampi A. et al. Varicocele and male factor infertility treatment: a new meta-analysis and review of the role of varicocele repair // Eur. Urol. 2011. Vol. 60. № 4. P. 796–808.
28. Galecka E., Jacewicz R., Mrowicka M. et al. Antioxidative enzymes – structure, properties, functions // Pol. Merkur. Lekarski. 2008. Vol. 25. № 147. P. 266–268.
29. Peeker R., Abramsson L., Marklund S.L. Superoxide dismutase isoenzymes in human seminal plasma and spermatozoa // Mol. Hum. Reprod. 1997. Vol. 3. № 12. P. 1061–1066.
30. Scibior D., Czczot H. Catalase: structure, properties, functions // Postepy Hig. Med. Dosw. (Online). 2006. Vol. 60. P. 170–180.
31. Pfeifer H., Conrad M., Roethlein D. et al. Identification of a specific sperm nuclei selenoenzyme necessary for protamine thiol cross-linking during sperm maturation // FASEB J. 2001. Vol. 15. № 7. P. 1236–1238.
32. Yeung C.H., Cooper T.G., De Geyter M. et al. Studies on the origin of redox enzymes in seminal plasma and their relationship with results of in-vitro fertilization // Mol. Hum. Reprod. 1998. Vol. 4. № 9. P. 835–839.
33. Agarwal A., Nallella K.P., Allamaneni S.S., Said T.M. Role of antioxidants in treatment of male infertility: an overview of the literature // Reprod. Biomed. Online. 2004. Vol. 8. № 6. P. 616–627.
34. Wright C., Milne S., Leeson H. Sperm DNA damage caused by oxidative stress: modifiable clinical, lifestyle and nutritional factors in male infertility // Reprod. Biomed. Online. 2014. Vol. 28. № 6. P. 684–703.
35. Agnihotri S.K., Agrawal A.K., Hakim B.A. et al. Mitochondrial membrane potential (MMP) regulates sperm motility // In Vitro Cell. Dev. Biol. Anim. 2016. Vol. 52. № 9. P. 953–960.
36. Кидун К.А., Угольник Т.С. Митохондриальная дисфункция сперматозоидов в патогенезе патоспермий при окислительном стрессе // Проблемы здоровья и экологии. 2013. № 2. С. 20–24.
37. Тюзиков И.А. Митохондриальная дисфункция как причина мужского бесплодия и системного старения // Казахский фармацевтический вестник. 2014. № 20. С. 4–5.
38. Kumar D.P., Sangeetha N. Mitochondrial DNA mutations and male infertility // Indian J. Hum. Genet. 2009. Vol. 15. № 3. P. 93–97.
39. Sabeti P., Pourmasumi S., Rahiminia T. et al. Etiologies of sperm oxidative stress // Int. J. Reprod. Biomed. (Yazd.). 2016. Vol. 14. № 4. P. 231–240.
40. Agarwal A., Cho C.L., Esteves S.C. Should we evaluate and treat sperm DNA fragmentation? // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. 2016. Vol. 28. № 3. P. 164–171.
41. Osman A., Alsomait H., Seshadri S. et al. The effect of sperm DNA fragmentation on live birth rate after IVF or ICSI: a systematic review and meta-analysis // Reprod. Biomed. Online. 2015. Vol. 30. № 2. P. 120–127.
42. Showell M.G., Mackenzie-Proctor R., Brown J. et al. Antioxidants for male subfertility // Cochrane Database Syst. Rev. 2014. Vol. 12. CD007411.
43. Aitken R.J., Gibb Z., Baker M.A. et al. Causes and consequences of oxidative stress in spermatozoa // Reprod. Fertil. Dev. 2016. Vol. 28. № 1–2. P. 1–10.
44. Stramová X., Hampl R., Stěpán J., Kandár R. Role of fatty acids in sperm membrane // Ceska Gynecol. 2014. Vol. 79. № 2. P. 103–106.



45. *Niu D.M., Wang J.J.* Lipids in the sperm plasma membrane and their role in fertilization // *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2009. Vol. 15. № 7. P. 651–655.
46. *Sarkar O., Bahrainwala J., Sekaran S. et al.* Impact of inflammation on male fertility // *Front. Biosci. (Elite Ed.)*. 2011. Vol. 3. P. 89–95.
47. *Bener A., Al-Ansari A.A., Zirie M., Al-Hamaq A.O.* Is male fertility associated with type 2 diabetes mellitus? // *Int. Urol. Nephrol.* 2009. Vol. 41. № 4. P. 777–784.
48. *Мсхалая Г.Ж., Калинин С.Ю., Тюзиков И.А. и др.* Мужское бесплодие. М.: Практическая медицина, 2014.
49. *Тюзиков И.А.* Метаболический синдром и мужское бесплодие (обзор литературы) // *Андрология и генитальная хирургия*. 2013. № 2. С. 5–10.
50. *Калинин С.Ю., Тюзиков И.А., Ворслов Л.О. и др.* Ожирение, инсулинорезистентность и репродуктивное здоровье мужчины: патогенетические взаимодействия и современная патогенетическая фармакотерапия // *Эффективная фармакотерапия*. 2015. Вып. 27. Урология и нефрология. Спецвыпуск «Мужское здоровье». С. 66–79.
51. *Калинин С.Ю., Тюзиков И.А., Ворслов Л.О. и др.* Ожирение (инсулинорезистентность) и бесплодие – две стороны одной медали: патогенетические взаимодействия и возможности современной фармакотерапии // *Cop-silium Medicum*. 2015. Т. 17. № 4. С. 51–58.
52. *Ramasamy R., Stahl P.J., Schlegel P.N.* Medical therapy for spermatogenic failure // *Asian J. Androl.* 2012. Vol. 14. № 1. P. 57–60.
53. *Ross C., Morriss A., Khairy M. et al.* A systematic review of the effect of oral antioxidants on male infertility // *Reprod. Biomed. Online*. 2010. Vol. 20. № 6. P. 711–723.
54. *Showell M.G., Brown J., Yazdani A. et al.* Antioxidants for male subfertility // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011. Vol. 1. CD007411.
55. *Imamovic K.S., Pinter B.* Review of clinical trials on effects of oral antioxidants on basic semen and other parameters in idiopathic oligoasthenoteratozoospermia // *Biomed. Res. Int.* 2014. 2014. ID 426951.
56. *Yao D.F., Mills J.N.* Male infertility: lifestyle factors and holistic, complementary, and alternative therapies // *Asian J. Androl.* 2016. Vol. 18. № 3. P. 410–418.
57. *Garg H., Kumar R.* Empirical drug therapy for idiopathic male infertility: what is the new evidence? // *Urology*. 2015. Vol. 86. № 6. P. 1065–1075.
58. *Mehni M.N., Ketabchi A.A., Hosseini E.* Combination effect of Pentoxifylline and L-carnitine on idiopathic oligoasthenoteratozoospermia // *Iran J. Reprod. Med.* 2014. Vol. 12. № 12. P. 817–820.
59. *Zhou X., Liu F., Zhai S.* Effect of L-carnitine and/or L-acetyl-carnitine in nutrition treatment for male infertility: a systematic review // *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 2007. Vol. 16. Suppl. 1. P. 383–390.
60. *Lenzi A., Sgrò P., Salacone P. et al.* A placebo-controlled double-blind randomized trial of the use of combined L-carnitine and L-acetyl-carnitine treatment in men with asthenozoospermia // *Fertil. Steril.* 2004. Vol. 6. № 81. P. 1578–1584.
61. *Peivandi S., Abasali K., Narges M.* Effects of L-carnitine on infertile men's spermogram: a randomised clinical trial // *J. Reprod. Infertil.* 2010. Vol. 10. № 4. P. 245–251.
62. *Costa M., Canule D., Filicori M. et al.* L-carnitine in idiopathic asthenozoospermia: a multicenter study // *Andrologia*. 1994. Vol. 26. № 3. P. 155–159.
63. *Agarwal A.* Carnitines and male infertility // *Reprod. Biomed. Online*. 2004. Vol. 8. № 4. P. 376–384.
64. *Галимов Ш.Н., Громенко Д.С., Галимова Э.Ф. и др.* Влияние L-карнитина на показатели эякулята у мужчин из бесплодных пар // *Урология*. 2012. № 1. С. 47–51.
65. *Фесенко В.Н., Михайличенко В.В., Новиков А.И., Фесенко С.В.* Оценка влияния L-карнитина гартрата на репродуктивную функцию мужчин фертильного возраста // *Проблемы репродукции*. 2011. № 6. С. 63–65.
66. *Тарасов Н.И., Бавильский В.Ф., Кандалов А.М., Матыгин А.С.* Эффективность и безопасность применения Карнитона в комплексной терапии больных с патоспермией // *Андрология и генитальная хирургия*. 2011. № 3. С. 64–68.
67. *Ahmadi S., Bashiri R., Ghadiri-Anari A., Nadjarzadeh A.* Antioxidant supplements and semen parameters: an evidence based review // *Int. J. Reprod. Biomed. (Yazd.)*. 2016. Vol. 14. № 12. P. 729–736.
68. *Ener K., Aldemir M., Işık E. et al.* The impact of vitamin E supplementation on semen parameters and pregnancy rates after varicocele: a randomised controlled study // *Andrologia*. 2016. Vol. 48. № 7. P. 829–834.
69. *Gvozdjáková A., Kucharská J., Dubravický J. et al.* Coenzyme Q<sub>10</sub>, α-tocopherol, and oxidative stress could be important metabolic biomarkers of male infertility // *Dis. Markers*. 2015. Vol. 2015. ID 827941.
70. *Deng X.L., Li Y.M., Yang X.Y. et al.* Efficacy and safety of vitamin D in the treatment of idiopathic oligoasthenozoospermia // *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2014. Vol. 20. № 12. P. 1082–1085.
71. *Arcaniolo D., Favilla V., Tiscione D. et al.* Is there a place for nutritional supplements in the treatment of idiopathic male infertility? // *Arch. Ital. Urol. Androl.* 2014. Vol. 86. № 3. P. 164–170.
72. *Okon U.A., Utuk I.I.* Ascorbic acid treatment elevates follicle stimulating hormone and testosterone plasma levels and enhances sperm quality in albino Wistar rats // *Niger Med. J.* 2016. Vol. 57. № 1. P. 31–36.
73. *Kothari R.P., Chaudhari A.R.* Zinc levels in seminal fluid in infertile males and its relation with serum free testosterone // *J. Clin. Diagn. Res.* 2016. Vol. 10. № 5. P. CC05–CC08.
74. *Zhao J., Dong X., Hu X. et al.* Zinc levels in seminal plasma and their correlation with male infertility: a systematic review and meta-analysis // *Sci. Rep.* 2016. Vol. 6. ID 22386.
75. *Chan D., McGraw S., Klein K. et al.* Stability of the human sperm DNA methylome to folic acid fortification and short-term supplementation // *Hum. Reprod.* 2017. Vol. 32. № 2. P. 272–283.
76. *Liu K., Zhao R., Shen M. et al.* Role of genetic mutations in folate-related enzyme genes on male infertility // *Sci. Rep.* 2015. Vol. 5. ID 15548.
77. *Esmaili V., Shahverdi A.H., Moghadasian M.H. et al.* Dietary fatty acids affect semen quality: a review // *Andrology*. 2015. Vol. 3. № 3. P. 450–461.
78. *Tang L.X., Yuan D.J., Wang Q.L. et al.* Association of decreased spermatozoa omega-3 fatty acid levels and increased



- oxidative DNA damage with varicocele in infertile men: a case control study // *Reprod. Fertil. Dev.* 2016. Vol. 28. № 5. P. 648–654.
79. *Safarinejad M.R., Safarinejad S.* The roles of omega-3 and omega-6 fatty acids in idiopathic male infertility // *Asian J. Androl.* 2012. Vol. 14. № 4. P. 514–515.
80. *Safarinejad M.R.* Effect of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation on semen profile and enzymatic anti-oxidant capacity of seminal plasma in infertile men with idiopathic oligoasthenoteratospermia: a double-blind, placebo-controlled, randomised study // *Andrologia.* 2011. Vol. 43. № 1. P. 38–47.
81. *Haghighian H.K., Haidari F., Mohammadi-Asl J., Dadfar M.* Randomized, triple-blind, placebo-controlled clinical trial examining the effects of alpha-lipoic acid supplement on the spermatogram and seminal oxidative stress in infertile men // *Fertil. Steril.* 2015. Vol. 104. № 2. P. 318–324.
82. *Ibrahim S.F., Osman K., Das S. et al.* A study of the antioxidant effect of alpha lipoic acids on sperm quality // *Clinics (Sao Paulo).* 2008. Vol. 63. № 4. P. 545–550.
83. *Mohasseb M., Ebied S., Yehia M.A., Hussein N.* Testicular oxidative damage and role of combined antioxidant supplementation in experimental diabetic rats // *J. Physiol. Biochem.* 2011. Vol. 67. № 2. P. 185–194.
84. *Golbidi S., Laher I.* Antioxidant therapy in human endocrine disorders // *Med. Sci. Monit.* 2010. Vol. 16. № 1. P. RA9–RA24.
85. *Comhaire F.H., Mahmoud A.* The role of food supplements in the treatment of the infertile man // *Reprod. Biomed. Online.* 2003. Vol. 7. № 4. P. 385–391.
86. *Moslemi M.K., Tavanbakhsh S.* Selenium-vitamin E supplementation in infertile men: effects on semen parameters and pregnancy rate // *Int. J. Gen. Med.* 2011. Vol. 4. P. 99–104.
87. *Radigue C., Es-Slami S., Soufir J.C.* Relationship of carnitine transport across the epididymis to blood carnitine and androgens in rats // *Arch. Androl.* 1996. Vol. 37. № 1. P. 27–31.
88. *Enomoto A., Wempe M.F., Tsuchida H. et al.* Molecular identification of a novel carnitine transporter specific to human testis. Insights into the mechanism of carnitine recognition // *J. Biol. Chem.* 2002. Vol. 277. № 39. P. 36262–36271.
89. *Ames B.N.* A role for supplements in optimizing health: the metabolic tune-up // *Arch. Biochem. Biophys.* 2004. Vol. 423. № 1. P. 227–234.
90. *Johansen L., Böhmer T.* Carnitine-binding related suppressed oxygen uptake by spermatozoa // *Arch. Androl.* 1978. Vol. 1. № 4. P. 321–324.
91. *Cotton L.M., Rodriguez C.M., Suzuki K. et al.* Organic cation/carnitine transporter, OCTN2, transcriptional activity is regulated by osmotic stress in epididymal cells // *Mol. Reprod. Dev.* 2010. Vol. 77. № 2. P. 114–125.
92. *De Rosa M., Boggia B., Amalfi B. et al.* Correlation between seminal carnitine and functional spermatozoal characteristics in men with semen dysfunction of various origins // *Drugs R D.* 2005. Vol. 6. № 1. P. 1–9.
93. *Haseen Ahmed S.D., Ahsan S., Iqbal T., Ahmed Burney S.I.* Relationship of seminal free L-Carnitine with functional spermatozoal characteristics. Results from an observational study conducted in a tertiary care hospital of Karachi, Pakistan // *J. Pak. Med. Assoc.* 2017. Vol. 67. № 2. P. 280–284.
94. *Mongioi L., Calogero A.E., Vicari E. et al.* The role of carnitine in male infertility // *Andrology.* 2016. Vol. 4. № 5. P. 800–807.
95. *Тюзинов И.А., Калинин С.Ю., Ворслов Л.О. и др.* Оптимизация клинического применения комплекса L-карнитина и ацетил-L-карнитина в современной фармакотерапии идиопатического мужского бесплодия // *Эффективная фармакотерапия. Урология.* 2013. № 1. С. 44–48.
96. *Moncada M.L., Vicari E., Cimino C. et al.* Effects of acetylcarnitine treatment in oligoasthenospermic patients // *Acta Eur. Fertil.* 1992. Vol. 23. № 5. P. 221–224.
97. *Balercia G., Regoli F., Armeni T. et al.* Placebo-controlled double-blind randomized trial on the use of L-carnitine, L-acetylcarnitine, or combined L-carnitine and L-acetylcarnitine in men with idiopathic asthenozoospermia // *Fertil. Steril.* 2005. Vol. 84. № 3. P. 662–671.
98. *Garolla A., Maiorino M., Roverato A. et al.* Oral carnitine supplementation increases sperm motility in asthenozoospermic men with normal sperm phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase levels // *Fertil. Steril.* 2005. Vol. 83. № 2. P. 355–361.
99. *Божедомов В.А., Николаева М.А., Теодорович О.В.* Нормализация акросомальной реакции сперматозоидов в результате комплексной терапии карнитином, фруктозой и лимонной кислотой // *Проблемы репродукции.* 2003. Т. 9. № 6. С. 84–87.
100. *Кузин В.М.* Карнитина хлорид (25 лет в клинической практике) // *РМЖ.* 2003. Т. 11. № 10. С. 609–613.
101. *Михайличенко В.В., Новиков А.И., Фесенко В.Н. и др.* Результаты применения комплекса ацетил-L-карнитина и L-карнитина в лечении бесплодия у мужчин // *Андрология и генитальная хирургия.* 2014. № 2. С. 70–73.
102. *Виноградов И.В., Таблия М.Ю., Родионов М.А., Виноградова Л.М.* Результаты общероссийского исследования эффективности комплекса ацетил-L-карнитина и L-карнитина фумарата в лечении бесплодия у мужчин // *Андрология и генитальная хирургия.* 2014. № 3. С. 80–83.
103. *Wu Z., Lu X., Wang Y. et al.* Short-term medication of L-carnitine before intracytoplasmic sperm injection for infertile men with oligoasthenozoospermia // *Zhonghua Nan Ke Xue* 2012. Vol. 18. № 3. P. 253–256.
104. *Shang X.J., Wang L.L., Mo D.S. et al.* Effect and safety of L-carnitine in the treatment of idiopathic oligoasthenozoospermia: a systemic review // *Zhonghua Nan Ke Xue.* 2015. Vol. 21. № 1. P. 65–73.
105. *Cao Y., Wang X., Li S. et al.* The effects of L-carnitine against cyclophosphamide-induced injuries in mouse testis // *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2017. Vol. 120. № 2. P. 152–158.
106. *Gibb Z., Lambourne S.R., Quadrelli J. et al.* L-carnitine and pyruvate are prosurvival factors during the storage of stallion spermatozoa at room temperature // *Biol. Reprod.* 2015. Vol. 93. № 4. ID 104.
107. *Alzahrani H.A.* Protective effect of l-carnitine against acrylamide-induced DNA damage in somatic and germ cells of mice // *Saudi J. Biol. Sci.* 2011. Vol. 18. № 1. P. 29–36.
108. *Cabral R.E., Okada F.K., Stumpp T. et al.* Carnitine partially protects the rat testis against the late damage produced by doxorubicin administered during pre-puberty // *Andrology.* 2014. Vol. 2. № 6. P. 931–942.



109. Manee-In S., Parmornsupornvichit S., Kraiprayoon S. et al. L-carnitine supplemented extender improves cryopreserved-thawed cat epididymal sperm motility // Asian-Australas. J. Anim. Sci. 2014. Vol. 27. № 6. P. 791–796.
110. Bucak M.N., Tuncer P.B., Sariözkan S. et al. Effects of antioxidants on post-thawed bovine sperm and oxidative stress parameters: antioxidants protect DNA integrity against cryodamage // Cryobiology. 2010. Vol. 61. № 3. P. 248–253.
111. Sariözkan S., Bucak M.N., Tuncer P.B. et al. Influence of various antioxidants added to TCM-199 on post-thaw bovine sperm parameters, DNA integrity and fertilizing ability // Cryobiology. 2014. Vol. 68. № 1. P. 129–133.
112. Zhang W., Li F., Cao H. et al. Protective effects of L-carnitine on astheno- and normozoospermic human semen samples during cryopreservation // Zygote. 2016. Vol. 24. № 2. P. 293–300.
113. Gual-Frau J., Abad C., Amengual M.J. et al. Oral antioxidant treatment partly improves integrity of human sperm DNA in infertile grade I varicocele patients // Hum. Fertil. (Camb.). 2015. Vol. 18. № 3. P. 225–229.
114. Pourmand G., Movahedin M., Dehghani S. et al. Does L-carnitine therapy add any extra benefit to standard inguinal varicocelelectomy in terms of deoxyribonucleic acid damage or sperm quality factor indices: a randomized study // Urology. 2014. Vol. 84. № 4. P. 821–825.
115. Sofimajidpour H., Ghaderi E., Ganji O. Comparison of the effects of varicolectomy and oral L-carnitine on sperm parameters in infertile men with varicocele // J. Clin. Diagn. Res. 2016. Vol. 10. № 4. P. 7–10.
116. Abd-Allah A.R., Helal G.K., Al-Yahya A.A. et al. Pro-inflammatory and oxidative stress pathways which compromise sperm motility and survival may be altered by L-carnitine // Oxid. Med. Cell. Longev. 2009. Vol. 2. № 2. P. 73–81.
117. Sleboda J., Pourfarzam M., Bartlett K., Osmundsen H. Effects of added L-carnitine, acetyl-CoA and CoA on peroxisomal beta-oxidation of [U-14C]hexadecanoate by isolated peroxisomal fractions // Biochim. Biophys. Acta. 1995. Vol. 1258. № 3. P. 309–318.
118. Spriet L.L., Dyck D.J., Cederblad G., Hultman E. Effects of fat availability on acetyl-CoA and acetylcarnitine metabolism in rat skeletal muscle // Am. J. Physiol. 1992. Vol. 263. № 3. Pt. 1. P. 653–659.
119. Спермактин. Инструкция по применению // www.rlsnet.ru/baa\_tn\_id\_26154.htm.
120. Hiller S., DeKroon R., Hamlett E.D. et al. Alpha-lipoic acid supplementation protects enzymes from damage by nitrosative and oxidative stress // Biochim. Biophys. Acta. 2016. Vol. 1860. № 1. Pt. A. P. 36–45.
121. Bonnefont-Rousselot D. Antioxidant and anti-AGE therapeutics: evaluation and perspectives // J. Soc. Biol. 2001. Vol. 195. № 4. P. 391–398.
122. Калинин С.Ю., Ворслов Л.О., Курникова И.А. и др. Современный взгляд на возможности применения альфа-липоевой кислоты // Эффективная фармакотерапия. Урология. 2012. № 1. С. 54–58.
123. Барабой В.А. Альфа-липоевая – дигидролипоевая кислоты – активная биоантиоксидантная и биорегуляторная система // Украинский биохимический журнал. 2005. Т. 77. № 3. С. 20–26.

## Oxidative Stress and Male Infertility – XXI-Century Inter-Related Pandemics. Current Pharmacotherapeutic Opportunities of Pathogenetic Correction of Spermatogenesis Disorders with L-Carnitine/Acetyl-L-Carnitine

S.Yu. Kalinchenko<sup>1,2</sup>, I.A. Tyuzikov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Clinic of Professor Kalinchenko, Moscow

<sup>2</sup> Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

Contact person: Igor Adamovich Tyuzikov, phoenix-67@list.ru

*At present, an impact of male factor into familial infertility reaches up to 50%. However, in most cases the results of conservatively treated male infertility still remain unsatisfactory. Frequently, certain nosologies that might be caused by impaired male fertility are detected and corrected, but general universal mechanisms resulting in infertility are not taken into account. Oxidative stress in spermatozoa represents a direct pathogenetic mechanism of impaired spermatogenesis underlying virtually all types of male infertility. It has various manifestations generally being exhibited in developing mitochondrial dysfunction and sperm DNA fragmentation negatively affecting both macro- and microscopic features of gametes: from motility up to fertilizing capacity seemingly 'healthy' spermatozoa. By now, a great body of evidence database confirming efficacy of using antioxidant drugs in a combination therapy of male infertility has been accumulated in research literature and clinical practice. Antioxidant therapy increases rate of natural frequency of natural as well as IVF conceptions. L-carnitine/acetyl-L-carnitine complex is one of few antioxidants with verified positive effect on oxidative stress in spermatozoa. It allows recommending it as a basic metabolic antioxidant therapy for all types of male infertility regardless of underlying cause and correcting methods.*

**Key words:** male infertility, oxidative stress, mitochondrial sperm dysfunction, sperm DNA fragmentation, pharmacotherapy, L-carnitine, acetyl-L-carnitine

андрология